Investigații imagistice – Dr. C Ulmeanu

Metodele de investigare folosite au fost atât clasice (examen radiologic - Rx abdominală simplă, Rx torace, irigografie, urografie) cât și cele mai moderne, cum ar fi: ecografia, tomografia computerizată și RMN. Aceste metode imagistice moderne au îmbunătățit vizibil diagnosticarea acestei afecțiuni. De altfel, se poate spune că datorită folosirii acestor investigații s-au depistat și tratat cazurile din stadiul evolutiv II și III ceea ce până la momentul respectiv nu a fost posibil.

În continuare vom face câteva considerații asupra fiecărui tip de investigație care se poate folosi:

a. **Radiografia simplă**, poate evidenția per primam tumori la nivelul toracelui și abdomenului. Masa tumorală este de obicei fusiformă, bine circumscrisă și poate să prezinte în interior calcificări de dimensiuni mici; însoțită de eroziuni costale, lărgirea spațiului paraspinal datorată extensiei retrocrurale și creșterea dimensiunilor orificiului intervertebral în cazul extensiei interspinale. Dacă localizarea neuroblastomului este toracică, radiografia are sensibilitate de 100% în sugerarea diagnosticului. Metastazele pot fi sugestive în cazul unui ficat cu dimensiuni crescute și se evidențiază pe radiografia simpla la nivelul ariei dureroase. Metastazele pulmonare sunt rare și tardive în evoluția neuroblastomului, iar radiografiile pulmonare sunt făcute de rutină.

b. **Urografia intravenoasă**: în ultima perioadă este considerată ca fiind o tehnică relativ depășită în diagnosticul pozitiv al neuroblastomului, putând fi folosită eventual pentru un diagnostic diferențial.

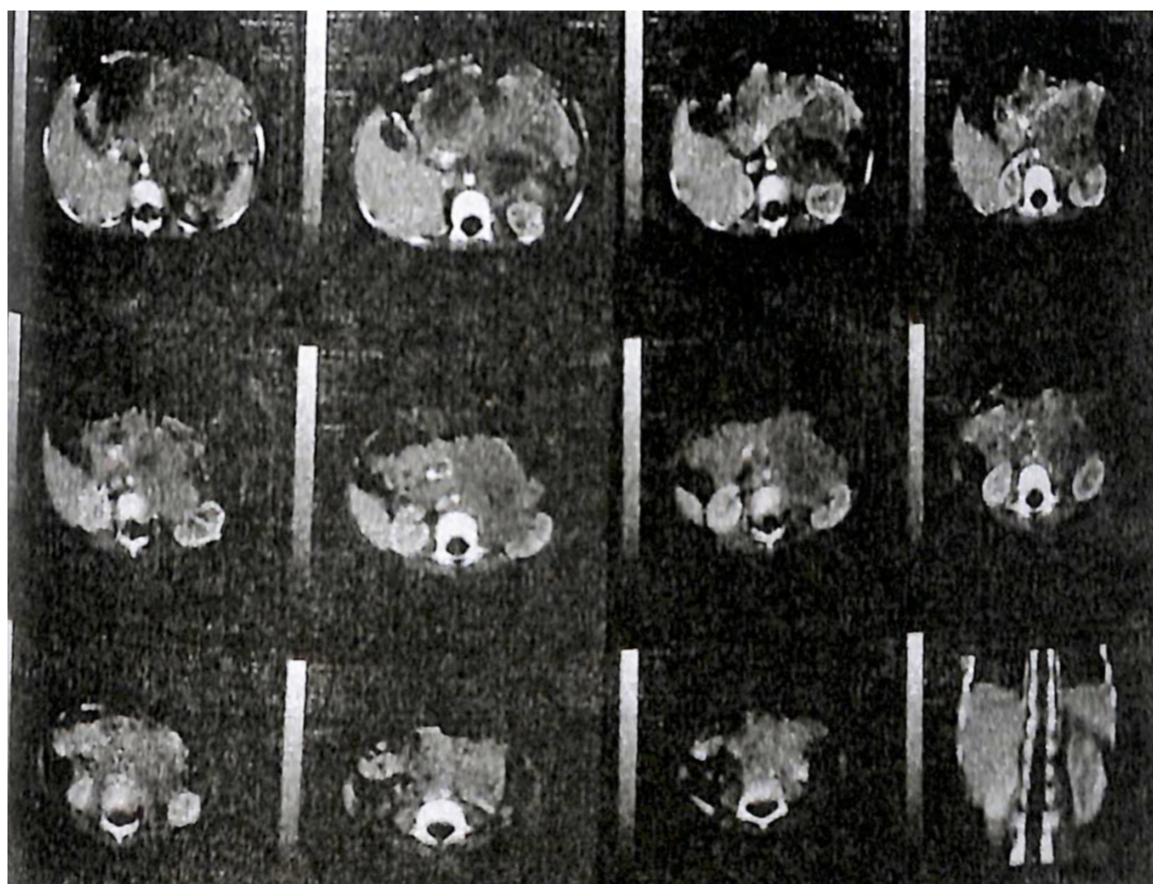
c. **Proceduri invazive:**

Procedurile invazive sunt reprezentate în această etapă de tomografia computerizată - CT toracic, abdominal, și osos, rezonanță magnetică nucleară și scintigrafia osoasă. Combinația ecografie - CT scan toracic sau abdominal permit detectarea și în același timp evaluarea tumorii. RMI este foarte importantă pentru detectarea extensiei interspinale. CT osos, scintigrafia osoasă și scintigrafia specifică cu MIBG131 (meta iod benzyl

guanidine) sunt metode deosebit de sensibile pentru diagnosticul metastazelor osoase.

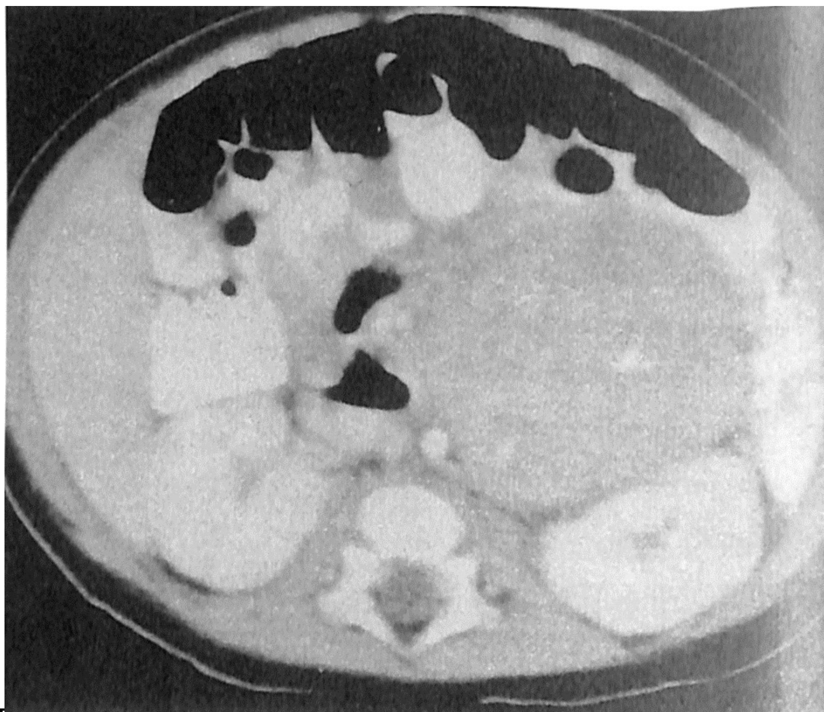
- Tomografia computerizată este metoda cea mai utilă în evaluarea tumorilor solide la copil. Oferă acuratețe și sensibilitatea mare în evaluarea dimensiunilor, localizării, structurii interne, relațiilor cu vasele importante, compresiilor și invaziei locale, ceea ce ajută la stabilirea prognosticului de rezecabilitate. Poate face diferența între leziuni de tip chistic și leziuni solide. Și este de asemenea foarte utilă pentru evidențierea calcificărilor și a structurilor osoase învecinate.

Tomografia computerizată care este redată în continuare prezintă următoarele aspecte:



Colecția dr. Tania Butufei - Șef Serviciu Radiologie - Spitalul Clinic Central de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu"

- masa tumorală gigantă care ocupă hemiabdomenul stâng, bombând sub peretele abdominal, cu punct de plecare glanda suprarenală stângă;
- dimensiunile tumorii sunt 13,2/10,5/14 cm;
- este neregulat conturată;
- are structură neomogenă, prezentând structuri mixte, arii întinse necrotice, zone hemoragice și multiple calcificări; este neomogen, iodofilă;
- are polul superior situat între lobul stâng hepatic, stomac și peretele abdominal, iar polul inferior situat între marginea inferioară a rinichiului stâng și mușchiul psoas stâng;
- - formațiunea depășește linia mediană, comprimă și deplasează grupul vascular mezenteric, trunchiul celiac, venele portă și splenică, aorta abdominală, artera și vena renală stângă;
- - comprimă și deplasează ficat, splină, stomac, anse intestinale și rinichi stâng; nu se pot face aprecieri privind pancreasul datorită dimensiunilor tumorii;
- - aspect neomogen al venei cave inferioare; ambii rinichi cu secreție și excreție prezentă.



Tomografie computerizată: neuroblastom suprarenală dreaptă masă tumorală cu calcificări multiple.

Ultrasonografia - are avantaje mari față de CT, în special la copii, oferind imagini mai sugestive. O examinare minuțioasă poate oferi imagini anatomice excelente ale neuroblastomului și relații cu privire la structurile anatomice și vasele sangvine încunjurătoare. Din punct de vedere sonografic cele mai multe neuroblastoame au structura heterogenă cu arii de ecogenitate crescută în 77 - 100% din cazuri. Aceasta se explică prin creșterea densității celulare în structura acestor tumori. Calcificările se întâlnesc în procent ridicat. Recent Doppler-ul color combinat cu procesarea computerizată a imaginilor este utilizat în descrierea calitativă și cantitativă a vascularizației tumorale. Limfadenopatia malignă poate fi diagnosticată cu o specificitate de 97% utilizând această metodă. Neuroblastoamele chistice sunt rare și sunt localizate aproape exclusiv la nivelul glandei suprarenale. În cazul noului născut este greu de diferențiat un neuroblastom necrotic-hemoragic de o hemoragie localizată în glanda suprarenală dar diagnosticul diferențial se poate face prin examinarea ultrasonografică a ficatului (prezența posibilă a unor imagini hipoecogene în cazul metastazelor ce însoțesc un neuroblastom stadiul 4) și prin repetarea examenului ultrasonografic al masei suprarenale la intervale scurte. Ultrasonografia este neinvazivă, nedureroasă, bine tolerată și de multe ori suplinește CT. Precizează organul de origine al masei tumorale, extensia tumorii, dimensiunile și evaluează răspunsul la terapie. Oferă date referitor la regresia sau recurența tumorii, pecum și relațiile cu organele înconjurătoare, în special ficatul, rinichii și coloana vertebrală. Se decelează deasemenea adenopatiile satelite și metastazele hepatice. Prezintă posibilitatea de stabilire a relațiilor între tumora și vasele abdominale mari. Acest element este foarte important în stabilirea diagnosticului, monitorizarea tratamentului ș de asemenea și a indicației chirurgicale. Unul din impedimentele obținerii unei imagini corespunzătoare ultrasonografice este agitația marcată a copiilor cu neuroblastom datorată cantității crescute de catecolamine secretată de tumoră și care de altfel face parte din tabloul clinic. Pentru a depăși această problemă, se care de altfel face parte din tabloul clinic. Pentru a depăși această problemă, se recomandă repetarea examinării la câteva zile după internare.

În continuare sunt prezentate câteva imagini ultrasonografice de neuroblastom cu localizare abdominală din colecția prof. Dr. Coriolan Ulmeanu.



Foto nr. 1 (Colecție prof. Dr. Coriolan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu")

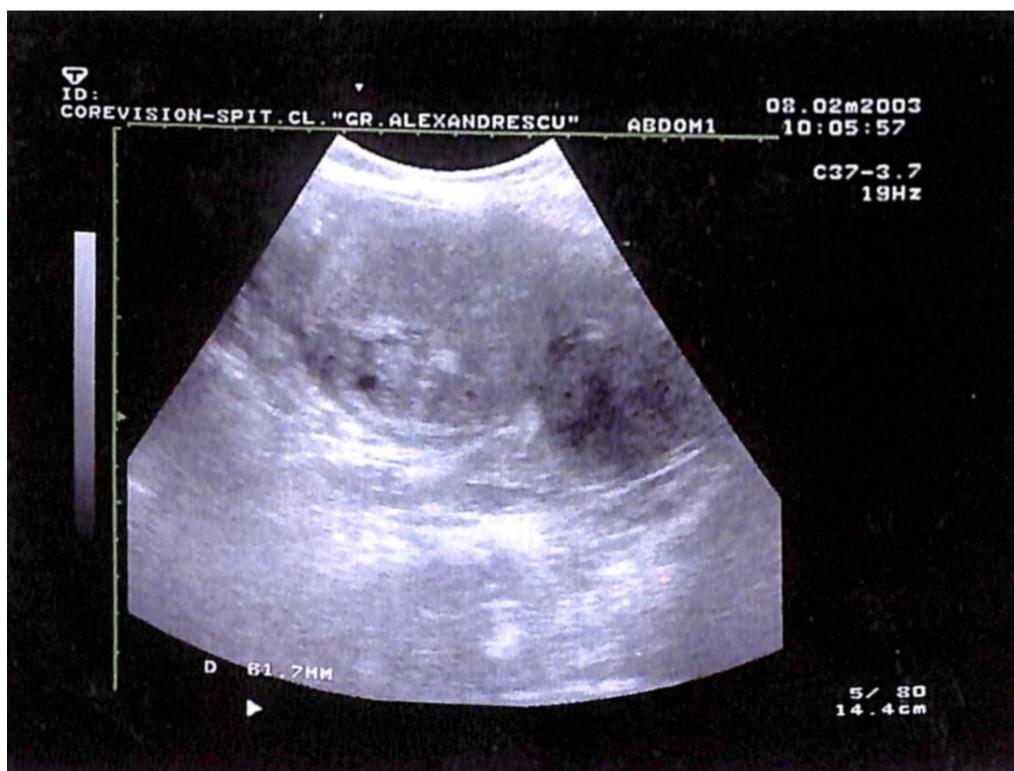


Foto nr. 2 (Colecție prof. Dr. Coriolan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Gr. Alexandrescu")



Foto nr. 3 (Colecția prof. Dr. Coriolan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Gr. Alexandrescu")

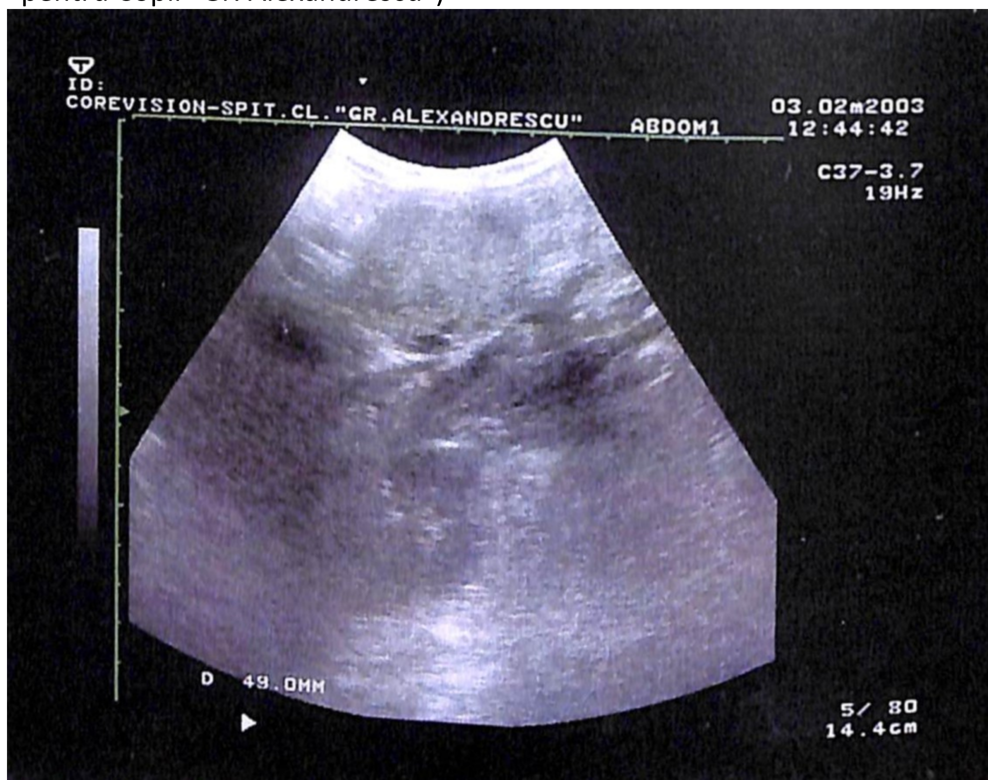
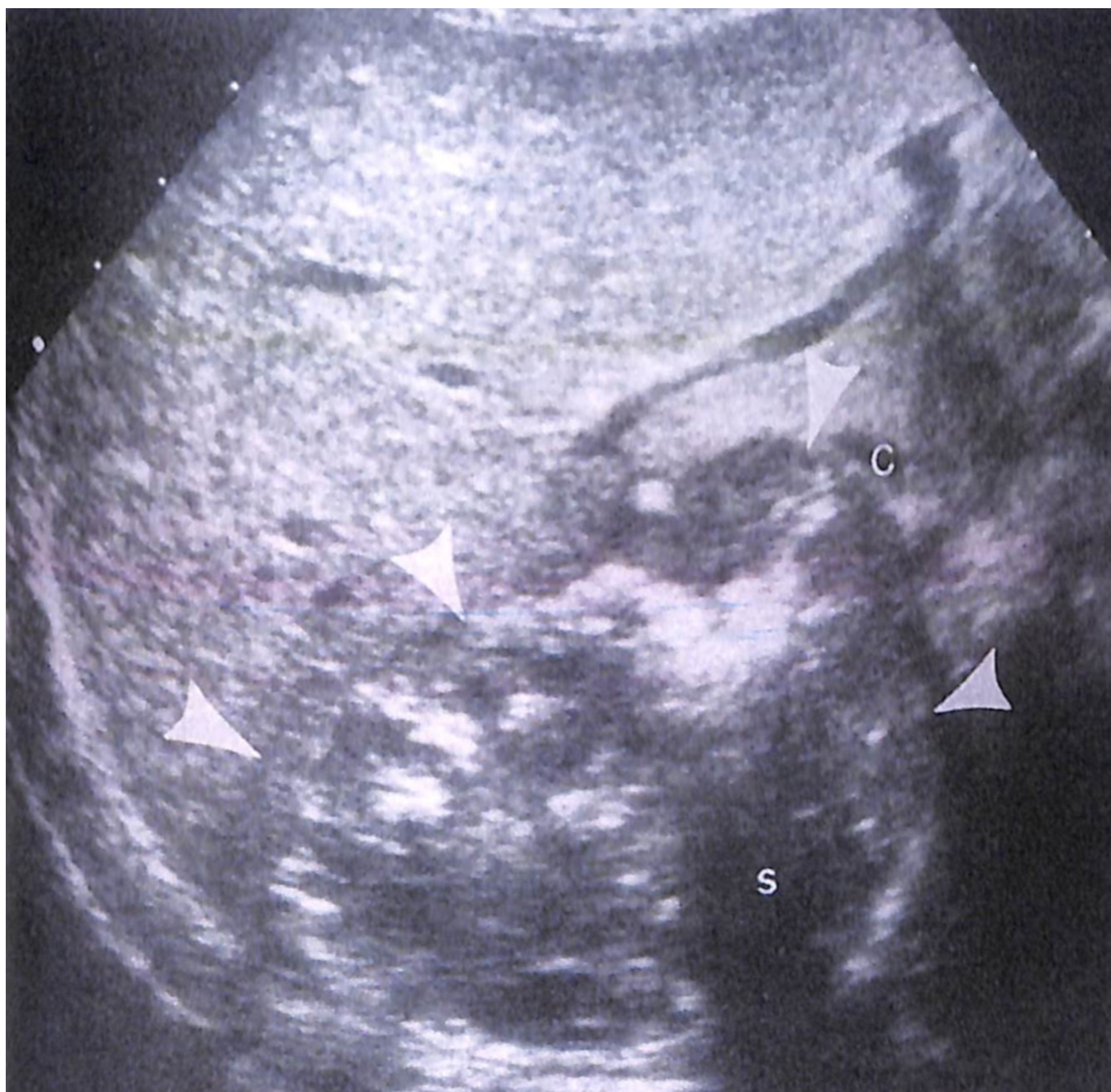
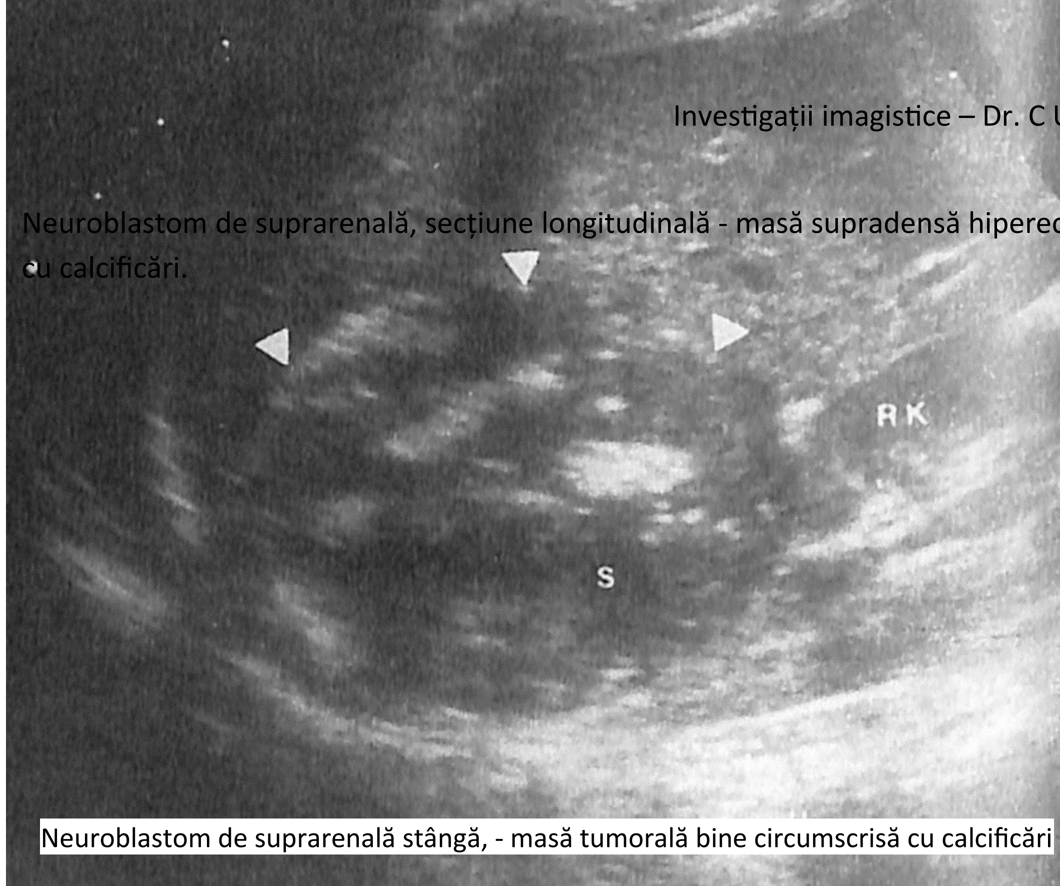


Foto nr. 4 (Colecție prof. Dr. Coriolan Ulmeanu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Gr. Alexandrescu")

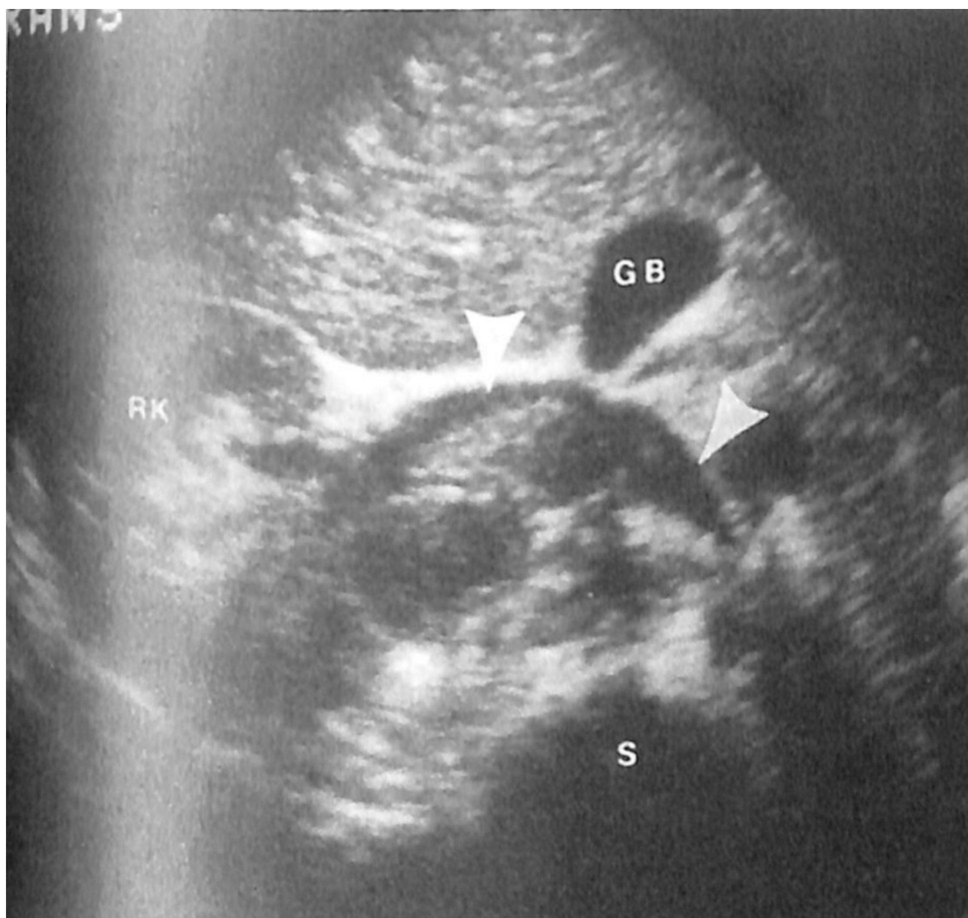
Echografiile redate mai sus prezintă o formațiune tumorală rotundă cu dimensiune de 6/6 cm, cu intensitate bine delimitată, cu aspect parenchimatos, situată paravertebral drept, venind în contact cu rinichiul drept pe care îl comprimă. În interiorul acestei formațiuni se observă mici zone de necroză și calcificări.

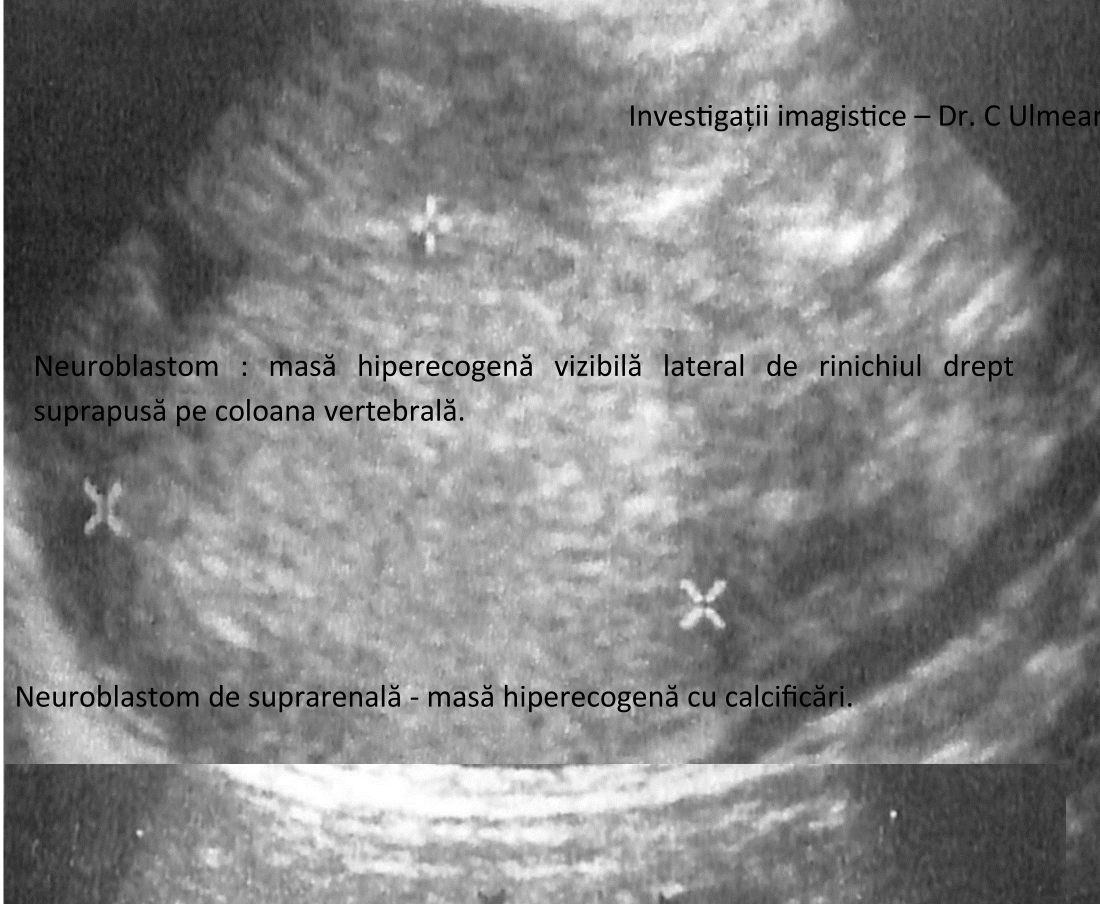


Neuroblastom de suprarenală, secțiune longitudinală - masă supradensă hiperecogenă cu calcificări.



Neuroblastom de suprarenală stângă, - masă tumorală bine circumscrisă cu calcificări





Neuroblastom : masă hiperecogenă vizibilă lateral de rinichiul drept suprapusă pe coloana vertebrală.

Neuroblastom de suprarenală - masă hiperecogenă cu calcificări.



Neuroblastom - masă hiperecogenă cu multe calcificări cu localizare paraaortică.

Rezonanța magnetică nucleară - este considerată noninvazivă, nedureroasă și foarte bine tolerată de copii, fără a folosi radiații ionizante. Nu poate detecta calcificările tumorale, dar oferă date mult mai clare decât CT despre realațiile între masele tumorale și structurile vasculare înconjurătoare. Este o tehnică de încredere în diferențierea neuroblastomului și a ganglioneuroblastomului (suprafață slab conturată) de ganglioneurinom (suprafață bine conturată). De asemenea este metoda de elecție în diagnosticul neuroblastomului cervical și toracic putând oferi date despre extensia intra și extra-spinală a maselor paravertebrale. O atenție specială merită acordată capacității rezonanței magnetice nucleare de a demonstra afectarea măduvei osoase chiar și la copii asimptomatici. Au fost evidențiate două tipuri de afectare a măduvei osoase la copii cu neuroblastom: leziuni de tip nodular și leziuni cu afectare difuză.

Întrucât nu se poate acuza doar lipsa din dotare a unei aparaturi performante, trebuie amintit că mulți pacienți au ajuns în servicii de specialitate în stadii evolutive tardive și datorită lipsei uneor controale medicale generale periodice, precum și lipsei de experiență în domeniu a unor medici din rețeaua sanitară care nu au recunoscut afecțiunea respectivă.

Referitor la tratamentul pacieților din lotul studiat, sigur că majoritatea au beneficiat de intervenție chirurgicală prin care s-a încercat extirparea în proporție cât mai mare de la început, a formațiunii tumorale și a ganglionilor aferenți. Trebuie subliniat că rezultatele bune obținute s-au datorat în mare măsură și dzvoltării chimio și radioterapiei. Astfel. apariția unor noi scheme de tratament chimioterapic cum ar fi: CPM + DOX sau CDDP + VEM 26 + DOX, au făcut posibile vindecări la pacienți la stadiul III sau reconvertiri a unor tumori inițial nerezecabile la tumori la care s-a putut interveni chirurgical cu rezultate favorabile.

Totodată s-a evidențiat necesitatea monitorizării pacienților și după terminarea tratamentului, atât prin examen clinic, radiologic, și markeri biologici, pentru a se putea acționa în timp util în cazul în care apar recidive sau metastaze la diferite nivele. De altfel, o creștere a valorii markerilor

biologici constituie un semnal de alarmă, pentru posibila apariție a metastazelor.

Datele despre supraviețuirea globală (la 6 luni -78%, la 1 an 66%, la 2 ani 36%, peste 2 ani 33%) arată că deși nu întotdeauna baza materială a fost optimă, rezultatele au fost mulțumitoare datorită aplicării în protocolul de tratament pe lângă chirurgie, chimioterapie și rar radioterapie.

Mortalitatea globală (la 6 luni 15%, la 1 an 30%, la 2 ani 54%, peste 2 ani 60%) s-a datorat atât stării biologice precare a pacienților (în special a celor cu stadiul IV și V S), precum și a existenței în anumite cazuri a unei boli progresive, cu o creștere extrem de rapidă a masei tumorale și apariția de metastaze în special cu localizare cerebrală, cazuri la care chimioterapia este mai puțin eficientă.

In studiul efectuat s-a luat în considerare și rolul extrem de important al oncogenei N-myc. Astfel, în boala non-metastazică a sugarului, oncogena N-myc amplificată are o valoare discriminatorie, semnificativă, în special în stadiul III.

Prognosticul acestor pacienți este divizat în două grupuri în funcție de oncogena N-myc amplificată, după cum urmează:

a) - tumorile fără oncogenă N-myc amplificată sunt asociate cu o rată de supraviețuire de 85%

b) - tumorile cu oncogenă N-myc amplificată sunt asociate cu o rată de supraviețuire de 0 - 30%

În studiul efectuat, s-a luat în considerare și folosirea acidului 13 - cis - retinoic, constatându-se că în combinație cu chimioterapia sau după efectuarea acesteia, acționează împotriva progresiei tumorii solide, deci are un rol important inclusiv în reconversia tumorală. De asemenea s-a observat că este important și în prevenirea tumorii secundare.

De altfel, examene ale acidului 13 - cis - retinoic au demonstrat că există un răspuns favorabil și în cazul unor metastaze ale măduvei. S-a stabilit că doza optimă de administrare a acidului13 - cis - retinoic este de 45mg/m2/zi. Desigur, că și în cazul acidului 13 - cis - retinoic există efecte adverse de tipul:

conjuctivită, uscăciune a tegumentelor și mucoaselor și hipertrigliceridemie. Cu toate acestea efectul său rămâne benefic și trebuie luat în considerare.

Totodată așa cum s-a enunțat pe parcursul lucrării s-a avut în vedere și o altă oncogenă și anume HERR-2-neu (care a fost determinată la 5 pacienți din lotul B) care are o contribuție importantă la stabilirea prognosticului pacienților cu neuroblastom. De altfel, studiul asupra activitații acestei oncogene, a determinat și apariția unui nou medicament denumit HERCEPTIN, folosit în tratamentul mai multor afecțiuni maligne (cancer mamar, al vezicii urinare, neuroblastom).

Un alt element de care trebuie ținut seamă, mai ales în evaluarea postoperatorie a pacientului, este Carboplatina. Dozarea acesteia oferă date prospective despre funcția renală a pacienților cu neuroblastom. Astfel, s-a ajuns la concluzia că există o relație strânsă între concentrația de Carboplatină și trombocitopenia care apare la pacienții cu neuroblastom care au fost tratați cu o schemă care cuprinde Carbaplatin, Vincristine, Etoposide și Ciclofosfamidă.

Revenind la tratamentul chirurgical, trebuie discutat despre tipuri de incizii folosite cât și despre incidentele și accidentele care pot apare în timpul intervenției chirurgicale. Vom aminti câteva elemente referitoare la abordul neuroblastomului cu localizare abdominală. Ca tipuri de incizii s-a folosit fie laparatomie xifo-subombilicală, fie incizia transversală la nivelul flancului abdominal. În cazul în care neuroblastomul își are originea la nivelul glandei suprarenale se încearcă disecția și extirparea formațiunii tumorale în totalitate dar fără a se leza rinichiul de partea respectivă. În timpul disecției tumorii trebuie avută mare atenție la aorta abdominală și la vena cavă de partea respectivă, precum și la vena renală de aceiași parte întrucât de regulă formațiunea tumorală este intim aderentă de aceste elemente vasculare. De asemenea trebuie avut grijă și să nu se lezeze artera mezenterică superioară. Pentru ca intervenția chirurgicală să fie făcută correct, trebuie extirpați și ganglionii infarenal și lomboaortici. Se extirpă de asemenea și lanțul ganglionar limfatic suprarenal. Există și cazuri în care tumora afectează atât glanda suprarenală în întregime cât și rinichiul de partea respectivă având invadați gaglioni din hilul renal. În această situație se poate recurge și la

nefrectomie ca o completare a intervenției de extirpare a tumorii dar numai dacă examenul urografic și/sau tomografia computerizată au evidențiat că funcția rinichiului controlateral este normală.

Pentru localizarea toracică calea de abord de elecție a fost toracotomia postero-laterală în spațiul intercostal V -VI.

La toți pacienții s-a folosit în vederea hemostazei și uneori a disecției electrocauterul. Disecția tumorii a fost mai mult sau mai puțin dificilă în funcție de dimensiunile acesteia precum și de tipul histologic. Astfel în cazul tumorilor de dimensiuni foarte mari, care înglobau în țesutul tumoral artera și vena pulmonară, nu s-a putut realiza de cele mai multe ori exereza întregii tumori dar s-a rezecat țesutul tumoral cât mai mult posibil (debulking).

Trebuie să menționăm referitor la tipul histologic al tumorii că dificultăți mai mari s-au întâlnit în cazul ganglioneurinomului, tumoră cu o consistență extrem de dură și intim aderentă de țesuturile de vecinătate de care se disecă cu mare greutate. In cazul sângerărilor difuze pentru hemostază s-au folosit folii Tahocomb, evitându-se astfel una din principalele complicații și anume hemoragia.

In cazul în care formațiunea tumorală atât în localizarea toracică cât și în localizarea abdominală, se suprapune peste coloana vertebrală astfel încât țesutul tumoral pătrundea în găurile de conjugare, tumora a fost extirpată doar în proporția în care nu exista pericolul producerii unor leziuni nervoase.

Menționăm că în toate intervențiile chirurgicale efectuate s-a realizat drenajul cavității toracice sau abdominale în funcție de localizarea tumorii. Trebuie subliniat că intervenția chirurgicală pentru extirparea unui neuroblastom are un grad ridicat de dificultate întrucât această tumoră de origine nervoasă, se dezvoltă de regulă în imediata vecinătate a coloanei vertebrale, în zone extrem de bine vascularizate și are raporturi intime cu organele de vecinătate, pe care uneori prin procesul de contiguitate le poate transforma neoplazic.

Cu toate acestea în lotul studiat nu au apărut complicații intraoperatorii majore care să aibă ca deznodământ exitusul pacientului.

Ca și complicații intraoperatorii înafară de hemoragie care a fost amintită mai pot apare leziuni de ansă intestinală sau de organe parenchimatoase (ficat, rinichi, splină), toate acestea datorându-se raporturilor intime cu formațiunea tumorală.

Complicațiile postoperatorii precoce au fost în 2 cazuri supurația parietală și în 3 cazuri (în care tabloul biologic al pacientului era precar) eviscerația. Supurația parietală a fost rezolvată prin evacuarea colecției urmată de pansamente zilnice și tratament antibioterapic. Cele 3 eviscerații au apărut la pacienți din grupa de vârstă 0 - 4 ani, la circa 5 - 6 zile de la data intervenției chirurgicale și au fost tratate prin montarea unor inele Petrică-Georgescu, rezultatul fiind favorabil.

Referitor la complicațiile la distanță acestea au apărut la pacienți cu neuroblastom cu localizare abdominală și au fost de tip ocluzie intestinală. Pacienții cu această complicație au fost în număr de 4,2 din grupa de vârstă 0 - 4 ani și doi din grupa de vârstă 9 - 14 ani. Diagnosticul s-a pus atât clinic (vărsături, meteorism abdominal, oprirea tranzitului intestinal pentru gaze și materii fecale) cât și imagistic (Rx abdominală simplă - nivele hidroaerice, tuburi de orgă, ecografie - anse dilatate cu conținut lichidian).

Toate aceste cazuri au fost rezolvate chirurgical practicându-se visceroliză. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă.

Pacienții care au făcut chimioterapie, în general au suportat bine tratamentul. Au fost înregistrate trombocitopenii pasagere, grețuri și uneori vărsături, dar cu un tratament adecvat aceste efecte secundare au putut fi stăpânite.

În puține cazuri a fost necesară administrarea de factori de stimulare a coloniilor granulocitare.

Rezultatele obținute în lotul B ne îndreptățesc să afirmăm că numai o bună colaborare între chirurg, anatomopatolog și oncopediatru poate asigura în condiții optime controlul corect al afecțiunilor oncologice.